

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

PCTWELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : C07D 261/04, 261/20	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 98/31676 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 23. Juli 1998 (23.07.98)
---	-----------	--

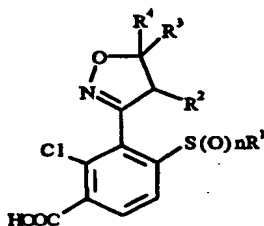
(21) Internationales Aktenzeichen: **PCT/EP98/00066**(22) Internationales Anmeldedatum: **8. Januar 1998 (08.01.98)**

(30) Prioritätsdaten:

197 01 446.1	17. Januar 1997 (17.01.97)	DE
197 09 118.0	6. März 1997 (06.03.97)	DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): **BASF AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; D-67056 Ludwigshafen (DE).**

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **RHEINHEIMER, Joachim [DE/DE]; Merziger Strasse 24, D-67063 Ludwigshafen (DE). VON DEYN, Wolfgang [DE/DE]; An der Bleiche 24, D-67435 Neustadt (DE). GEBHARDT, Joachim [DE/DE]; Pegauer Strasse 51, D-67157 Wachenheim (DE). HILL, Regina, Luise [DE/DE]; Ziegelofenweg 40, D-67346 Speyer (DE). RACK, Michael [DE/DE]; Sandwingert 67, D-69123 Heidelberg (DE). KÖNIG, Hartmann [DE/DE]; Blumenstrasse 16, D-69115 Heidelberg (DE). GÖTZ, Norbert [DE/DE]; Schöffnerstrasse 25, D-67547 Worms (DE). MAYWALD, Volker [DE/DE]; Berner Weg 24, D-67069 Ludwigshafen (DE). KARDORFF, Uwe [DE/DE]; D 3.4, D-68159 Mannheim (DE).**(74) Gemeinsamer Vertreter: **BASF AKTIENGESELLSCHAFT; D-67056 Ludwigshafen (DE).**(81) Bestimmungsstaaten: **AL, AU, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, EE, GE, HU, ID, IL, JP, KG, KR, KZ, LT, LV, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, UA, US, UZ, VN, eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).****Veröffentlicht***Mit internationalem Recherchenbericht.**Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.*(54) Title: **PROCESS FOR PREPARING SULPHUROUS 2-CHLORO-3-(4,5-DIHYDROISOXAZOL-3-YL)-BENZOIC ACIDS**(54) Bezeichnung: **VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON SCHWEFELHALTIGEN 2-CHLOR-3-(4,5-DIHYDROISOXAZOL-3-YL)-BENZOE SäUREN****(57) Abstract**

The invention concerns a process for preparing sulphurous 2-chloro-3-(4,5-dihydroisoxazol-3-yl)-benzoic acids of general formula (I) in which the substituents have the meanings given in the description.

(57) Zusammenfassung

Verfahren zur Herstellung von schwefelhaltigen 2-Chlor-3-(4,5-dihydroisoxazol-3-yl)-benzoesäuren der allgemeinen Formel (I), in der die Substituenten die in der Beschreibung gegebene Bedeutung haben.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland			TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	ML	Mali	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MN	Mongolei	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MR	Mauretanien	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MW	Malawi	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	MX	Mexiko	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NE	Niger	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NL	Niederlande	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NO	Norwegen	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	NZ	Neuseeland		
CM	Kamerun			PL	Polen		
CN	China	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CU	Kuba	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CZ	Tschechische Republik	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
DE	Deutschland	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DK	Dänemark	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
EE	Estland	LR	Liberia	SG	Singapur		

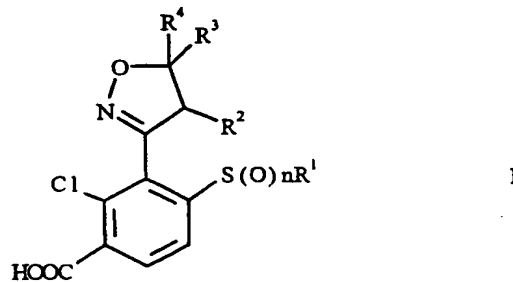
Verfahren zur Herstellung von schwefelhaltigen 2-Chlor-3-(4,5-dihydroisoxazol-3-yl)-benzoesäuren

5 Beschreibung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von schwefelhaltigen 2-Chlor-3-(4,5-dihydroisoxazol-3-yl)-benzoesäuren der allgemeinen Formel I

10

15



20

in der die Substituenten die folgende Bedeutung haben:

n 0, 1 oder 2;

25

R¹ C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Halogenalkyl;

R², R³, R⁴ Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl

30 oder

R³ u. R⁴ bilden gemeinsam eine C₂-C₆-Alkandiyl-Kette, die ein- bis vierfach durch C₁-C₄-Alkyl substituiert sein kann.

35 Des weiteren betrifft die Erfindung die für dieses Verfahren wesentlichen Zwischenprodukte: Die Alkylthiobenzoessäuren der Formel Ia, Bromthioether der Formel V, Thioether der Formel IV und 3-(2,6-Dichlorphenyl)isoxazoline der Formel II.

40 Aus der WO 96/26200 ist bereits ein neunstufiges Verfahren zur Herstellung von 2-Chlor-3-(4,5-dihydroisoxazol-3-yl)-4-methylsulfonylbenzoesäuremethylester bekannt, bei dem der Aufbau der Isoxazolin-Einheit erst gegen Ende der Synthesesequenz erfolgt.

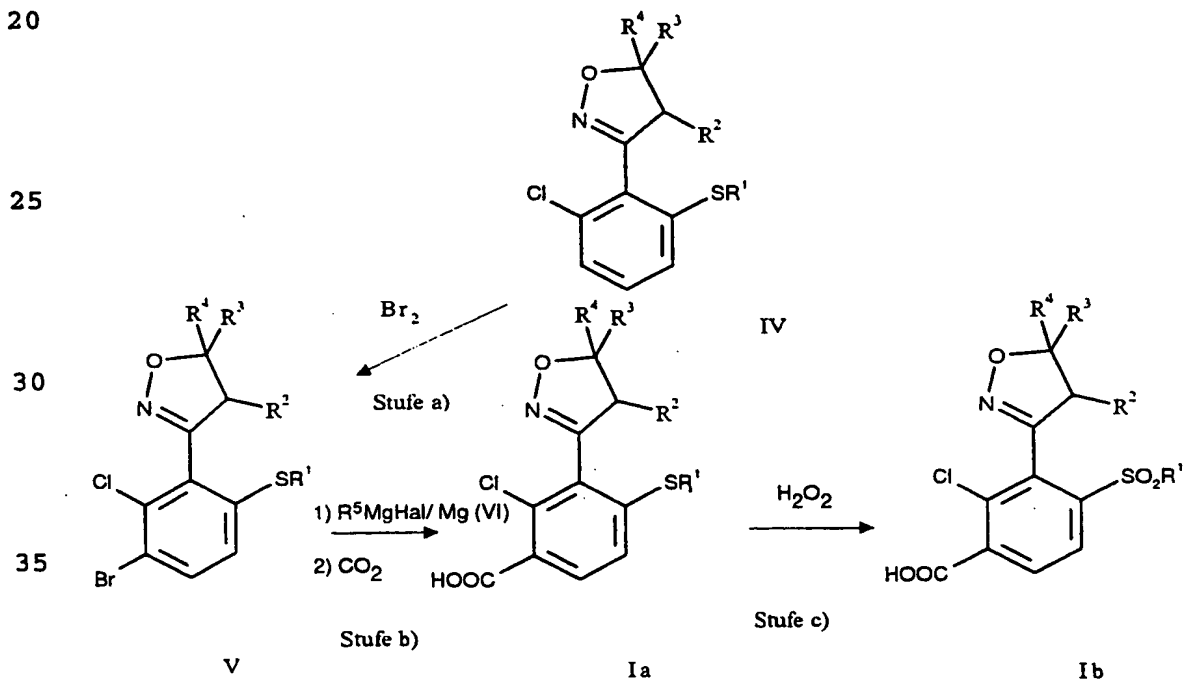
45 Des weiteren sind in der WO 96/26200 2,4-disubstituierte 3-(Heterocyclyl)benzoesäuren als Zwischenprodukte für Herbizide genannt. In der WO 95/14680 und EP-A 245 825 sind 3-Phenylisoxa-

zoline, die im Phenylkern zwei bis dreifach substituiert sein können, als Pharmazeutika beschrieben.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es einen kürzeren, kosten-
5 günstigeren und großtechnisch anwendbaren Weg zu schwefelhaltigen 2-Chlor-3-(4,5-dihydroisoxazol-3-yl)-benzoesäuren der Formel I zu finden.

Demgemäß wurde das eingangs erwähnte Verfahren gefunden, das die
10 gewünschten schwefelhaltigen 2-Chlor-3-(4,5-dihydroisoxazol-3-yl)-benzoesäuren der Formel I in guten Ausbeuten liefert (Schema 1). Alkylthiobenzoessäuren der Formel Ia sind somit in drei Stufen ausgehend von 3-(2,6-Dichlorphenyl)isoxazolininen der Formel II, bzw. in fünf Stufen ausgehend von dem käuflich er-
15 hältlichen 2,6-Dichlorbenzaldehyd zugänglich. Nach einem Oxidationschritt erhält man dann die Alkylsulfonyl- oder Alkylsulfinyl-benzoesäuren der Formel Ib.

Schema 1:



40 Das erfindungsgemäße Verfahren läßt sich zur Herstellung schwefelhaltiger 2-Chlor-3-(4,5-dihydroisoxazol-3-yl)-benzoesäuren der Formel I anwenden. Die vorstehend für die Substituenten R¹ bis R⁴ in der Formel I genannten Bedeutungen stellen Sammelbegriffe für individuelle Aufzählungen der einzelnen Gruppenmitglieder dar.
45 Sämtliche Kohlenstoffketten, also alle Alkylteile können gerad-

kettig oder verzweigt sein. Halogenierte Substituenten tragen vorzugsweise 1 - 6 gleiche oder verschiedene Halogenatome.

Im einzelnen bedeuten beispielsweise:

5

C₁-C₄-Alkyl

Methyl, Ethyl, n-Propyl, 1-Methylethyl, n-Butyl, 1-Methylpropyl, 2-Methylpropyl und 1,1-Dimethylethyl;

10 C₁-C₆-Alkyl

C₁-C₄-Alkyl wie vorstehend genannt, sowie n-Pentyl, 1-Methylbutyl, 2-Methylbutyl, 3-Methylbutyl, 2,2-Dimethylpropyl, 1-Ethylpropyl, n-Hexyl, 1,1-Dimethylpropyl, 1,2-Dimethylpropyl, 1-Methylpentyl, 2-Methylpentyl, 3-Methylpentyl, 4-Methylpentyl, 1,1-Dimethyl-

15 butyl, 1,2-Dimethylbutyl, 1,3-Dimethylbutyl, 2,2-Dimethylbutyl, 2,3-Dimethylbutyl, 3,3-Dimethylbutyl, 1-Ethylbutyl, 2-Ethylbutyl, 1,1,2-Trimethylpropyl, 1-Ethyl-1-methylpropyl und 1-Ethyl-2-methylpropyl;

20 C₁-C₆-Halogenalkyl

C₁-C₆-Alkyl wie vorstehend genannt, das partiell oder vollständig durch Fluor, Chlor und/oder Brom substituiert ist, also z. B., Chlormethyl, Dichlormethyl, Trichlormethyl, Fluormethyl, Difluormethyl, Trifluormethyl, Chlorfluormethyl, Dichlorfluormethyl,

25 Chlordifluormethyl, 1-Fluorethyl, 2-Fluorethyl, 2,2-Difluorethyl, 2,2,2-Trifluorethyl, 2-Chlor-2-fluorethyl, 2-Chlor-2,2-difluorethyl, 2,2-Dichlor-2-fluorethyl, 2,2,2-Trichlorethyl, Pentafluorethyl und 3-Chlorpropyl, vorzugsweise Trifluormethyl.

30 Besonders bevorzugt sind Alkylthiobenzoensäuren der Formel I, Bromthioether der Formel V, Thioether der Formel IV und 3-(2,6-Dichlorphenyl)isoxazoline der Formel II, wobei die Substituenten R² bis R⁴ jeweils Wasserstoff bedeuten.

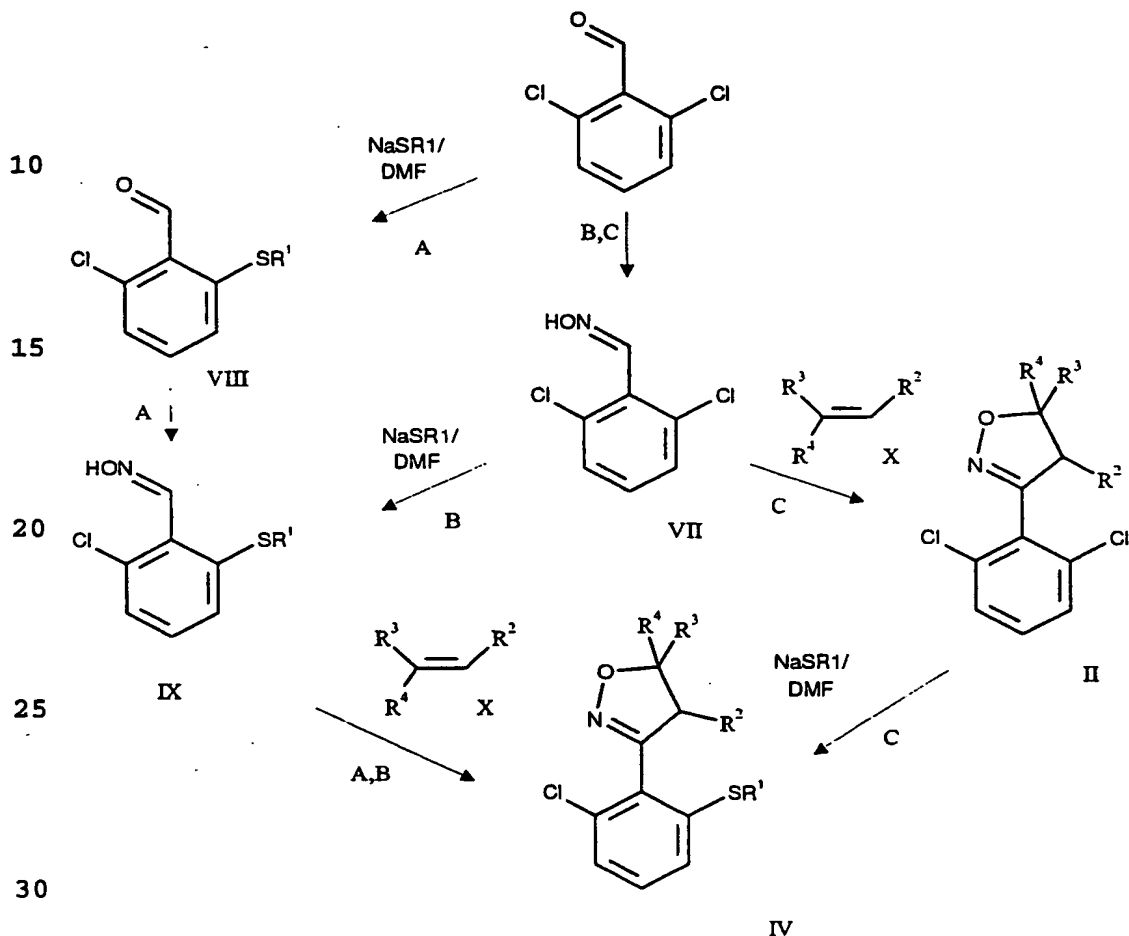
35 Das Verfahren ist aufgrund der verwendeten Reagenzien und der Reaktionsbedingungen auch großtechnisch anwendbar (scale up-fähig).

40 Darüberhinaus wurden schwefelhaltige 2-Chlor-3-(4,5-dihydroisoxazol-3-yl)-benzoensäuren der Formel Ia, Bromthioether der Formel V, Thioether der Formel IV und die 3-(2,6-Dichlorphenyl)isoxazoline der Formel II gefunden, die sich als Zwischenprodukte eignen.

45 Die im erfindungsgemäßen Verfahren benötigten Thioether der Formel IV können auf verschiedene Weise hergestellt werden (Schema 2). Der Weg C ist hierbei besonders bevorzugt, da die Thiolyse zu den Thioethern IV bei höherer Temperatur (0 bis 120°C) als die

entsprechenden Thiolysereaktionen der Verfahren A und B ablaufen kann, ohne daß größere Mengen des unerwünschten doppelt thiolierten Nebenproduktes gebildet werden.

5 Schema 2:



Die 2,6-Dichlorbenzaloxim der Formel VII ist nach Standardverfahren ausgehend von käuflich erwerblichen 2,6-Dichlorbenzaldehyd VIIa durch Umsetzung mit Hydroxylamin in Gegenwart von Säure in nahezu quantitativer Ausbeute zugänglich.

Die Umsetzung des 2,6-Dichlorbenzaloxims VII mit Alkenen der Formel X zu II verläuft über verschiedene Zwischenstufen. Da der erste Reaktionsschritt die Bildung eines intermediären Hydroxamsäurehalogenides ist, müssen ein geeignetes oxidierendes Reagenz und eine Halogenquelle oder auch das Halogen selbst zugegen sein. Der zweite Reaktionsschritt ist dann die Eliminierung von Halogenwasserstoff zum Nitriloxid, die basische Bedingungen erfordert. Als Drittes folgt schließlich die Cycloaddition des Nitriloxids an das Alken.

Nach üblichen Verfahren läßt sich diese Sequenz schrittweise ausführen, wobei zur Bildung des Hydroximsäurehalogenids z. B. die freien Halogene Brom oder Chlor eingesetzt werden können. Da die Hydroximsäurehalogenide zur Zersetzung neigen, werden sie vor-
5 teilhaft mit einer Base weiter in die noch empfindlicheren Nitroxide übergeführt, die man meist in situ mit dem Alken abfängt.

Bei dem erfindungsgemäßen Verfahren wurden diese Einzelschritte nun vorteilhaft zu einer "Eintopfreaktion" zusammengefaßt. Dazu
10 wird in der Regel in einem Lösungsmittel wie beispielsweise Halogenalkanen wie Dichlorethan und Methylenchlorid oder Aromaten wie Benzol, Toluol, Chlorbenzol, Nitrobenzol oder Xylol gearbeitet, daß die organische Komponente löst, aber selbst nicht störend in die Reaktion eingreift. Als Halogenierungsmittel und
15 gleichzeitig als Base wird eine wässrige Alkalihypohalogenit-Lösung, vorzugsweise 1-2 Äquivalente kommerziell verfügbare Natriumhypochlorit-Lösung, zugegeben, wobei das Alken parallel oder unmittelbar danach zugefügt wird. Das Reaktionsgemisch ist also üblicherweise zweiphasig, da sich das organische Lösungsmittel
20 mit der Alkalihypohalogenit-Lösung nur unvollständig mischt. Zur Vervollständigung des Umsatzes kann es vorteilhaft sein, 3-50% Natrium- oder Kaliumacetat zuzugeben, dies ist jedoch nicht unbedingt erforderlich.

25 Gasförmige Alkene der Formel X werden eingeleitet, flüssige Alkene entsprechend zudosiert. Die Alkene werden in der Regel in einem Molverhältnis von 1 bis 5 : 1 in Bezug auf das Oxim VII eingesetzt.

30 Die Reaktion wird im allgemeinen bei Temperaturen von 0 bis 80°C, bevorzugt bei Temperaturen zwischen 20 und 50°C durchgeführt.

Die Thiolyse der so erhaltenen 3-(2,6-Dichlorphenyl)isoxazoline II wird mit einer Thiolverbindung der Formel III

35



III,

bevorzugt jedoch mit deren Alkalisalz IIIa durchgeführt.

40 Anstelle von IIIa kann in der Regel auch die Thiolverbindung III unter Zusatz von Basen wie Alkali- oder Erdalkalicarbonaten, Alkali- oder Erdalkalihydroxiden oder Alkalialkoholaten eingesetzt werden. Durch den Zusatz von Kupferpulver als Katalysator (0,01-10 mol%) läßt sich oftmals eine Vervollständigung und Be-
45 schleunigung der Umsetzung erreichen.

Polare Lösungsmittel haben sich für diese Reaktion als geeignet erwiesen. Besonders bevorzugt sind polare, aprotische Lösungsmittel wie Dimethylformamid, Dimethylacetamid, N-Methylpyrrolidon, Dimethylpropylenharnstoff, Tetramethylharnstoff.

5

Die Thiolyse wird in der Regel bei 0 bis 100°C, bevorzugt bei 20 -50°C durchgeführt.

Die einzelnen Stufen der Wege A und B können analog den jeweiligen des Weges C ausgeführt werden. Zu beachten ist lediglich, daß die Thiolyse von 2,6-Dichlorbenzaldehyd zu VIII (Weg A) in der Regel zwischen -30 und 30°C, vorzugsweise zwischen -20 und 0°C und die Thiolyse von VIIb zu IX (Weg B) bei Temperaturen von -10 bis 80°C, vorzugsweise bei 0 bis 60°C erfolgen sollte.

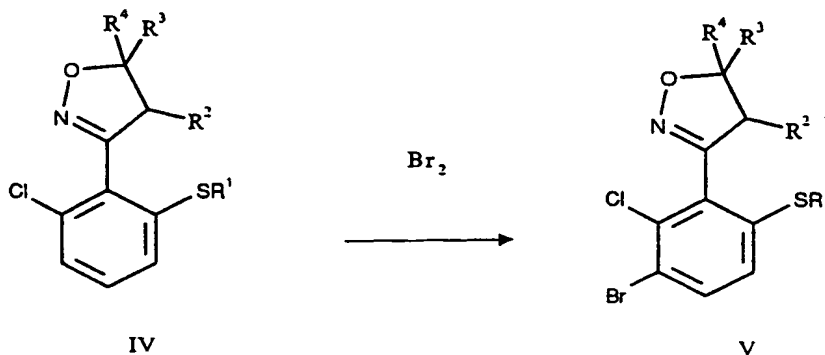
15

Für die Bromierung der Thioether IV zu den Bromthioethern V eignen sich Bromierungsmittel wie elementares Brom, NBS und Dibromdimethylhydantoin.

20

Stufe a)

25



30

Als besonders geeignet hat sich elementares Brom in Gegenwart von konzentrierter Schwefelsäure erwiesen. Dabei können sogar beide Bromatome in das Produkt eingebracht werden. Üblicherweise kommen 0,5 bis 0,7 Äquivalente, vorzugsweise 0,5 bis 0,6 Äquivalente Brom zum Einsatz.

Bromierungen in konzentrierter Schwefelsäure waren bisher nur an desaktivierten, aber säure- und hydrolysestabilen Derivaten wie Dinitrobenzol beschrieben worden (Monatsh. für Chem. 99 (1968), 815 - 22). Die vorliegenden Thioether VI weisen jedoch mit der Thioether- und Isoxazolin-Gruppierung gleich zwei oxidations- bzw. hydrolyseempfindliche Gruppierungen auf. Dennoch verläuft die Reaktion überraschenderweise chemoselektiv. So bilden sich bei geeigneter Reaktionsführung weniger als 5% Nebenprodukte wie beispielsweise das entsprechende Sulfoxid oder Hydrolyseprodukte.

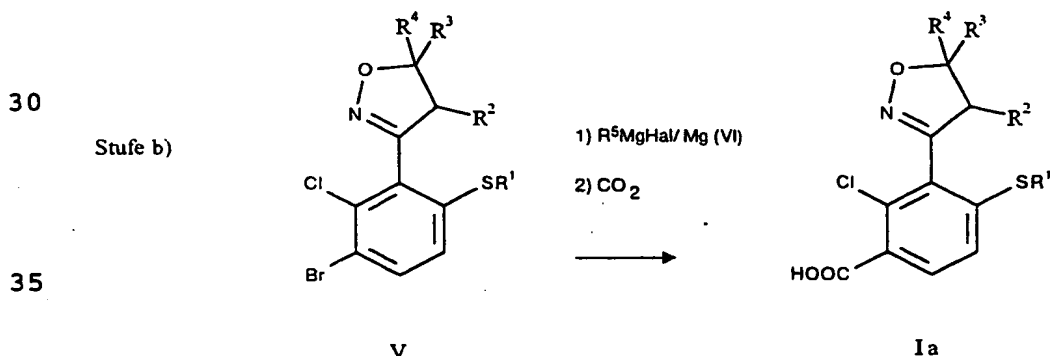
Die Reaktion wird in der Regel bei Temperaturen von -10 bis 80°C, vorzugsweise bei 0 bis 50°C ausgeführt.

Als Katalysator kann beispielsweise Schwefel, Iod oder Dibromdimethylhydantoin zugesetzt werden, in der Regel ist dies jedoch nicht erforderlich.

Alternativ zur Schwefelsäure können auch andere Lösungsmittel wie beispielsweise C₁-C₄-Carbonsäuren und hier insbesondere Essigsäure zum Einsatz gelangen.

Bei der hydrolytischen Aufarbeitung der in konzentrierter Schwefelsäure durchgeführten Bromierung werden erhebliche Wärmemengen frei. Dennoch sollte der Reaktionsansatz bei der Aufarbeitung unter 80°C, vorzugsweise unter 50°C gehalten werden, um mögliche Nebenreaktionen weitgehend zu verhindern.

Die Carboxylierung der Bromthioether V zu den Alkylthiobenzoessäuren der Formel Ia verläuft über die entsprechenden, intermediär gebildeten Arylgrignardverbindungen. Die Arylgrignardverbindungen werden durch Umsetzung der Bromthioether V mit Magnesium bzw. mit einer Alkylgrignardverbindung der Formel VI, wobei R⁵ die Bedeutung C₁-C₆-Alkyl und Hal die Bedeutung Chlor, Brom oder Iod haben gebildet. Besonders bevorzugt ist hierbei Isopropylmagnesiumchlorid.



Die Bildung der Arylgrignardverbindung erfolgt selektiv an der Stelle des Bromatoms. Nebenreaktionen, die auf die intermediäre Bildung eines Arins - aufgrund des Chloratoms in Nachbarschaft - hindeuten würden, wurden nicht beobachtet. Alkylsulfonylreste hingegen sind unter den gewählten Reaktionsbedingungen gegenüber Grignardreagentien nicht inert. Als ein weiterer, vorteilhafter Aspekt des erfindungsgemäßen Verfahrens erweist sich daher, daß zur Herstellung der Sulfoxide und Sulfone

der Formel Ib die Alkylsulfonyleinheit erst im Anschluß an die Carbonsäurefunktion aufgebaut wird.

Zur Herstellung der Arylmagnesiumverbindung kann auf die Alkylmagnesiumverbindung der Formel VI teilweise oder ganz verzichtet und anstelle dessen Magnesiumpulver eingesetzt werden.

Bei ausschließlicher Verwendung von Magnesiumpulver kann dieses zunächst mittels einer der literaturbekannten Methoden aktiviert werden (Organikum, 1993 Barth Verlagsgesellschaft Leipzig, S. 518), wobei Isopropylchlorid oder Isopropylbromid besonders gut geeignet sind. Eine weitere bevorzugte Möglichkeit, das Magnesiumpulver zu aktivieren ist es, dem Pulver 0,1 bis 30, vorzugsweise 3 bis 15 mol% einer Isopropylmagnesiumchlorid-Lösung zuzusetzen.

Magnesiumpulver wird im allgemeinen in einem Molverhältnis von 0,9 bis 2 zum Bromthioether V eingesetzt; die Alkylmagnesiumverbindungen der Formel VI in einem Molverhältnis von 0,9 bis 3, vorzugsweise 1,0 bis 2,0.

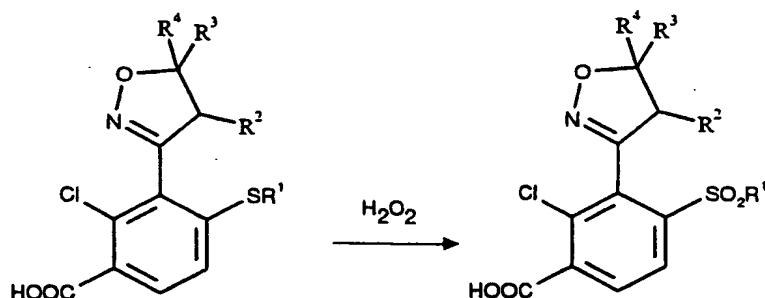
Die Reaktion wird in unter den Reaktionsbedingungen inerten Lösungsmitteln durchgeführt. Besonders bevorzugt sind Ether wie Tetrahydrofuran, Diethylether, Dimethoxyethan oder Methyl-tert.-butylether. In der Regel wird eine Reaktionstemperatur von -10 bis 80°C und bevorzugt von 10 bis 60°C eingestellt.

Die Carboxylierungsreaktion wird in der Regel durch Zusatz von gasförmigem oder festem Kohlendioxid im Molverhältnis von 1 bis 10 in Bezug auf den eingesetzten Bromthioether V durchgeführt.

Die Oxidation der Alkylthiobenzoessäuren Ia zu den entsprechenden Alkylsulfonyl- oder Alkylsulfinylbenzoessäuren der Formel Ib wird bevorzugt mit Wasserstoffperoxid durchgeführt, wobei mit etwa äquivalenten Mengen an Oxidans die Sulfoxide und mit etwa doppelt molaren Mengen die Sulfone erhalten werden.

9

5 Stufe c)



10

Ia

Ib

Als Lösungsmittel können Wasser, Acetonitril, Carbonsäuren wie Essigsäure, Trifluoressigsäure, Propionsäure, Alkohole wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, tert.-Butanol, chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Methylenchlorid, 1,1,2,2-Tetrachlorethan oder Ketone wie Aceton oder Methylethylketon verwendet werden. Besonders bevorzugt sind Wasser, Methanol, Essigsäure und Trifluoressigsäure.

20

In einer besonders bevorzugten Variante kann die Reaktion auch durch Zugabe stärkerer Säuren wie Trifluoressigsäure oder Perchlorsäure katalysiert werden. Als Katalysatoren sind jedoch auch Metallverbindungen geeignet, z. B. Übergangsmetalloxide wie Vanadinpentaoxid, Natriumwolframat, Kaliumdichromat, Eisenoxidwolframat, Natriumwolframat-Molybdänsäure, Osmiumsäure, Titantrichlorid, Selendioxid, Phenylselenensäure, Oxovanadiny-2,4-pentandionat.

Die Katalysatoren werden im allgemeinen in einer Menge von 0,5 bis 10 % eingesetzt, wegen der leichten Filtrierbarkeit und Wiedergewinnung der anorganischen Katalysatoren können jedoch auch stöchiometrische Mengen eingesetzt werden.

Ein weiteres bevorzugtes Oxidationsmittel ist Peressigsäure oder Wasserstoffperoxid / Acetanhydrid, gegebenenfalls auch die in einer Wasserstoffperoxid / Essigsäure-Mischung im Gleichgewicht vorhandene Peressigsäure.

Ein bevorzugtes Oxidationsmittel stellt auch die Pertrifluoressigsäure bzw. die Mischung Wasserstoffperoxid / Trifluoressigsäure oder auch die Mischung Wasserstoffperoxid / Trifluoracetanhydrid dar.

45

10

Die Oxidation mit Wasserstoffperoxid in Eisessig ist im allgemeinen sehr selektiv, jedoch häufig langsam. Durch Zugabe von Trifluoressigsäure kann die Reaktionszeit im allgemeinen verkürzt werden.

5

Als Lösungsmittel können weiterhin Petrolether, die vorgenannten Lösungsmittel sowie die oben aufgeführten Katalysatoren verwendet werden.

10 Neben Peressigsäure und Pertrifluoressigsäure können auch, Perbenzoesäure, Monoperphthalsäure oder 3-Chlor-perbenzoesäure zweckmäßig in chlorierten Kohlenwasserstoffen wie Methylenchlorid oder 1,2-Dichlorethan eingesetzt werden.

15 Sehr geeignet zur Oxidation der Thiole zu Sulfoxiden oder Sulfonen sind ferner Chlor und Brom. Günstig sind als Lösungsmittel Wasser, Acetonitril, Dioxan, Zweiphasensysteme wie wäßrige Kaliumhydrogencarbonatlösung / Dichlormethan sowie Essigsäure.

20 Als Quelle für aktives Halogen können ferner tert.-Butylhypochlorit, Unterchlorige sowie Unterbromige Säure, deren Salze, ferner N-Halogenverbindungen wie N-Brom- und N-Chlorsuccinimid oder auch Sulfurylchlorid eingesetzt werden.

25 Günstig für die Oxidation sind ferner Distickstofftetroxid z. B. in der verfahrenstechnisch einfachen Variante mit Luft/Stickstoffdioxid bzw. -trioxid und beispielsweise Osmium(VIII)-oxid als Katalysator. Daneben kann die Oxidation auch direkt mit Salpetersäure durchgeführt werden, wobei als zusätzliche Lösungs-

30 mittel Acetanhydrid, Essigsäure und als Katalysatoren Kupfer(I) und (II)-bromid und -chlorid in Frage kommen.

Geeignet für die Oxidation ist auch die photosensibilisierte Sauerstoffübertragung, wobei als Photosensibilisatoren Chlorophyll,

35 Protoporphyrin, Rose Bengale oder Methylenblau zu empfehlen sind.

Als inerte Lösungsmittel sind Kohlenwasserstoffe wie Pentan, Hexan, Heptan, Cyclohexan, chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Methylenchlorid, 1,2-Dichlorethan, 1,1,2,2-Tetrachlorethan, Alkohole wie Methanol, Ethanol, n-Propanol oder Isopropanol, Ketone

40 wie Aceton, Methylethylketon, polare aprotische Lösungsmittel wie Acetonitril, Propionitril oder aromatische Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Chlorbenzol oder Xylol geeignet. An Stelle von Sauerstoff kann man auch Ozon verwenden in den obengenannten Lösungsmitteln, zusätzlich noch Ether, 1,4-Dioxan oder THF.

45

Neben der Photosensibilisierung empfehlen sich für die Sauerstoffoxidation auch Katalysatoren z. B. Oxide und Sulfide von Nickel, Kupfer, Aluminium, Wolfram, Chrom, Vanadium, Ruthenium, Titan, Mangan, Molybdän, Magnesium und Eisen.

5

Je nach Stöchiometrie der verwendeten Oxidationsmittel gelangt man entweder zu den Sulfoxiden oder Sulfonen Ib. Die molaren Verhältnisse, in denen die Ausgangsverbindungen miteinander umgesetzt werden, betragen im allgemeinen 0,9 - 1,8, vorzugsweise 1,05 - 1,3 für das Verhältnis von Alkylthiobenzoessäure Ia zu Oxidationsmittel im Falle der Oxidation zur Alkylsulfinylbenzoessäure Ib ($m=0$) und im allgemeinen 1,9 - 3,5, vorzugsweise 2,05 - 2,9 im Falle der Oxidation zur Alkylsulfinylbenzoessäure Ib ($m=1$).

15

Die Konzentration der Edukte im Lösungsmittel beträgt im allgemeinen 0,1 - 5 mol/l, bevorzugt 0,2 - 2 mol/l.

Vorteilhaft legt man die Alkylthiobenzoessäure mit einem der vor-
20 genannten Katalysatoren in einem der vorgenannten Lösungsmittel vor und gibt dann das Oxidationsmittel während 0,25 - 20 Stunden unter Rühren hinzu.

Die Oxidationen können drucklos oder unter Druck, kontinuierlich
25 oder diskontinuierlich betrieben werden.

Die erfindungsgemäßen Alkylthiobenzoessäuren Ia und auch die damit zugänglichen Alkylsulfonylbenzoessäuren Ib sind wertvolle Vorprodukte für die Herstellung von Pflanzenschutzmitteln, insbesondere Herbiziden, wie sie in WO 96/26200, WO 96/26192,
30 WO 96/26193 und WO 96/26206 beschrieben werden.

Im Folgenden wird das erfindungsgemäße Verfahren an Hand von Beispielen vorgestellt.

35

Herstellung der Ausgangsmaterialien:

Beispiel 1

Herstellung von 2-Chlor-6-methylthiobenzaldehyd

40

20,0 g (0,114 Mol) 2,6-Dichlorbenzaldehyd wurden in 100 ml Dimethylformamid gelöst und unter Stickstoff-Schutzgas bei -15°C unter Rühren mit 7,54 g (0,107 Mol) Natriummethylthiolat versetzt. Es wurde 5 h bei -10 bis -15°C und dann 12 h bei Raumtemperatur nachgerührt. Die Reaktionsmischung wurde in Methyl-
45 tert.-butylether aufgenommen, mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Ausbeute 19,6 g (92%)

Feststoff.

Reinheit: >95% (NMR, GC). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , ppm): $\delta = 2,47$ (s); 7,23 (m); 7,44 (t); 10,66 (s).

- 5 Bei einer durch Chromatographie an Kieselgel gereinigten Probe wurde ein Schmelzpunkt von 82°C gemessen.

Beispiel 2

Herstellung von 2-Chlor-6-methylthiobenzaldoxim

10

69,2 g (0,371 Mol) 2-Chlor-6-methylthiobenzaldehyd wurden in 500 ml Methanol gelöst und bei Raumtemperatur mit 93,5 g (1,11 Mol) Natriumhydrogencarbonat und 91,3 g (0,557 Mol) Hydroxylammoniumsulfat versetzt. Es wurde 12 h bei Raumtemperatur nachgerührt,

- 15 vom unlöslichen Anteil abfiltriert und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wurde in Methyl-tert.-butylether aufgenommen, mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Ausbeute 69,0 g (92,3 %) Feststoff vom Schmp. 143°C.

Reinheit: >95% (NMR). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , ppm): $\delta = 2,47$ (s);

- 20 7,10-7,30 (m); 8,58 (s); 8,67 (s).

Beispiel 3

Herstellung von 2,6-Dichlorbenzaldoxim

- 25 50,0 g (0,286 Mol) 2,6-Dichlorbenzaldehyd wurden in 250 ml Tetrahydrofuran und 250 ml Wasser gegeben und mit 26,0 g (0,159 Mol) Hydroxylammoniumsulfat versetzt. Dann wurde 3 h bei 40°C gerührt, wobei der pH-Wert durch Zugabe von Natriumhydrogencarbonat-Lösung bei 4-5 gehalten wurde. Anschließend wurde das Tetrahydrofuran im
- 30 Vakuum abdestilliert, mit Methyl-tert.-butylether extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Ausbeute 54,3 g (99,9 %) Feststoff vom Schmp. 150°C.
- Reinheit: >97% (NMR). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , ppm): $\delta = 7,20 - 7,40$ (m); 8,42 (s); 9,10 (br.).

35

Herstellung der 3-(2,6-Dichlorphenyl)isoxazoline der Formel II

Beispiel 4

Herstellung von 3-(2,6-Dichlorphenyl)-4,5-dihydroisoxazol

40

- a) 10,0 g (52,6 mmol) 2,6-Dichlorbenzaldoxim wurden in 150 ml Dichlormethan suspendiert. Nach dem Beginn der Ethylen-Einleitung wurden bei 15-20°C 32,7 ml (64,3 mmol) 12%ige Natriumhypochlorit-Lösung versetzt mit einer Spatelspitze Natriumacetat zugetropft. Nach dem Ende der Zugabe wurde auf 26-30°C erwärmt und noch 6 h Ethylen eingeleitet. Anschließend wurde
- 45 die organische Phase abgetrennt, mit Wasser gewaschen, über

Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Auswaage 10,5 g (92,4%) Feststoff vom Schmp. 100-101°C. Reinheit 99,0% (GC). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 3,31$ (t); 4,56 (t); 7,25-7,45 (m).

- 5 Ein analoger Versuch mit 20,8 g 2,6-Dichlorbenzaloxim erbrachte eine Ausbeute von 93% bei einer Reinheit von 99,2% (GC).
- 10 b) 31,4 g (0,165 Mol) 2,6-Dichlorbenzaloxim wurden in 350 ml 1,2-Dichlorethan suspendiert. Bei Raumtemperatur wurden 103 ml (0,202 Mol) 12%ige Natriumhypochlorit-Lösung zugegeben, wobei sich die Mischung auf 45°C erwärmte. Anschließend wurde bei Rückflußtemperatur 2 h Ethylen eingeleitet, eine Spatelspitze Natriumacetat zugegeben und nochmals 2 h Ethylen eingeleitet.
- 15 Die organische Phase wurde abgetrennt, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Auswaage 31,6 g (88,7%) Feststoff. Reinheit 98,2% (GC).
- 20 c) Ausgehend von 2,6-Dichlorbenzaldehyd 75g (0,43mol) 2,6-Dichlorbenzaldehyd wurden in 400ml Toluol gelöst und anschließend mit 155g (0,24mol) 25%iger Hydroxylammoniumsulfatlösung versetzt. Bei 75°C wurden 38g 50%ige NaOH zugetropft. Nachdem eine halbe Stunde nachgerührt worden war, wurde bei 75°C eine Phasentrennung durchgeführt und die organische Phase mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde abgekühlt. Über 4-6 h wurden bei 25°C 276g (0,46mol) 12,5%ige Natriumhypochloritlösung zugetropft und gleichzeitig Ethylen eingeleitet. Nach vollständiger Zugabe der Hypochloritlösung wurde 1 h nachgerührt, die Phasen getrennt, die organische Phase mit Wasser gewaschen und das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Man erhielt 82g (89% d. Th.) des Wertproduktes mit einer Reinheit (lt. GC) von 96%.
- 30

35 Herstellung der Thioether der Formel IV

Beispiel 5

Herstellung von 3-(2-Chlor-6-methylthiophenyl)-4,5-dihydroisoxazol

40

- a) Ausgehend von 2-Chlor-6-methylthiobenzaloxim 57,5 g (0,285 Mol) 2-Chlor-6-methylthiobenzaloxim wurden in 600 ml Dichlormethan suspendiert. Nach dem Beginn der Ethylen-Einleitung wurden bei 20-25°C 180 ml (0,354 Mol) 12%ige Natriumhypochlorit-Lösung zugetropft. Nach dem Ende der Zugabe wurde auf 33°C erwärmt und noch 5 h Ethylen eingeleitet. Danach wurden 2 Spatelspitzen Natriumacetat hinzugefügt und
- 45

14

nochmals 30 min Ethylen eingeleitet. Anschließend wurde die organische Phase abgetrennt, mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Auswaage 59,2 g (91%) gelblicher Feststoff vom Schmp. 62-64°C.

- 5 Reinheit 90% (NMR). Ausbeute (Auswaage x Reinheit) ca. 81%.
¹H-NMR (CDCl₃): δ = 2,45 (s); 3,33 (t); 4,55 (t); 7,15-7,35 (m).

- b) Ausgehend von 3-(2,6-Dichlorphenyl)-4,5-dihydroisoxazol
10 2,0 g (9,26 mmol) 3-(2,6-Dichlorphenyl)-4,5-dihydroisoxazol
gelöst in 20 ml Dimethylformamid wurden bei Raumtemperatur
mit 0,68 g (9,72 mmol) Natriummethylthiolat versetzt und 3 h
bei 35°C gerührt. Anschließend wurde die Mischung mit Methyl-
15 tert.-butylether verdünnt, mit Wasser gewaschen, über Natri-
umsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Auswaage 2,1 g
(99,7%). Nach GC waren 88,7% Produkt und 9,4% Ausgangs-
material enthalten.

- bb) 200g (0,93mol) 3-(2,6-Dichlorphenyl)-4,5-dihydroisoxazol wur-
20 den in 620ml N-Methylpyrrolidon gelöst. Die Apparatur wurde
evakuiert (100-20mbar) und anschließend wurde bei 60-65°C
330g (1,02mol) 21%ige methanolische Thiomethylatlösung zuge-
fahren und das Methanol dabei abdestilliert. Nach Ende der
Methanoldestillation wurde 1h nachgerührt und das Reaktions-
25 gemisch anschließend mit 1,8l Wasser verdünnt und mit Toluol
extrahiert. Die organische Phase wurde mit Wasser gewaschen
und anschließend wurde das Toluol im Vakuum abdestilliert.
Nach Umkristallisation aus Isopropanol erhielt man 169g (80%
d. Th.) Wertprodukt mit einer Reinheit (nach GC) von 95%.

30

Beispiel 6

Herstellung von 2-Chlor-3-(4,5-dihydroisoxazol-3-yl)-4-methyl-
sulfonylbenzoesäure

35 Stufe a:

Herstellung von 3-(3-Brom-2-chlor-6-methylthiophenyl)-4,5-di-
hydroisoxazol

- a) Zu 4,0 g (17,6 mmol) 3-(2-Chlor-6-methylthiophenyl)-4,5-dihy-
40 droisoxazol gelöst in 30 ml conc. Schwefelsäure wurden bei
Raumtemperatur 1,54 g (9,6 mmol) Brom langsam zugetropft, wo-
bei sich die Mischung leicht erwärmte. Es wurde 1 h nach-
gerührt, auf 0°C abgekühlt und innerhalb von 30 min vorsich-
tig mit 200 ml Eiswasser versetzt, wobei die Temperatur unter
45 25°C gehalten wurde. Nach 15-minütigem Nachrühren wurde mit
Essigsäureethylester extrahiert, die organische Phase mit
Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum

eingeeengt. Ausbeute 4,45 g (82,6%) Feststoff. Reinheit >95% (GC). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 2,45 (s); 3,30 (t); 4,58 (t); 7,05 (d); 7,63 (d).

- 5 aa) 45,0 g (0,198 Mol) 3-(2-Chlor-6-methylthiophenyl)-4,5-dihydroisoxazol wurden bei 5°C in 310 ml conc. Schwefelsäure gelöst. Dann wurden 17,42 g (109 mmol) Brom innerhalb von 3 min zugegeben, wobei sich die Mischung auf 8°C erwärmte. Es wurde 1,5 h bei 0-5°C und 45 min bei Raumtemperatur nachgerührt, auf 0°C abgekühlt und langsam in 2 l Eiswasser eingerührt. Der ausfallende schmierige Festkörper wurde abgetrennt, mit 400 ml Natriumhydrogencarbonat-Lösung und 150 ml Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet. Auswaage 34,3g (56,6%), Schmp. 92-93°C, Reinheit 98% (GC), außerdem sind 1,4% Ausgangsmaterial und 0,6% Sulfoxid enthalten.

- Die Wasserphase wurde mit Methyl-tert.-butylether extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Ausbeute 23,9 g (39,4%), Schmp. 89-90°C, Reinheit 94,9% (GC), außerdem sind 2,0% Ausgangsmaterial und 3,1% Sulfoxid enthalten.

- Unter Berücksichtigung der Reinheit beider Fraktionen entspricht dies einer isolierten Ausbeute von 93%.

25

Stufe b:

Herstellung von 2-Chlor-3-(4,5-dihydroisoxazol-3-yl)-4-methylthiobenzoessäure

- 30 b) Unter Stickstoff wurden zu 9,3 g (30,3 mmol) 3-(3-Brom-2-chlor-6-methylthiophenyl)-4,5-dihydroisoxazol gelöst in 75 ml Tetrahydrofuran bei Raumtemperatur 19,0 ml (38,0 mmol) einer 2-molaren Lösung von Isopropylmagnesiumchlorid in Tetrahydrofuran getropft. Dabei erwärmte sich die Mischung auf 40°C. Es wurde 2 h bei Raumtemperatur nachgerührt, portionsweise mit 20 g Trockeneis versetzt, wobei die Temperatur auf 10°C fiel und mit 10%iger Salzsäure auf einen pH-Wert von 0-1 angesäuert, wobei die Temperatur durch externe Kühlung unter 20°C gehalten wurde. Anschließend wurden 20 ml konzentrierte Kochsalzlösung zugegeben und mit Ethylacetat extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Ausbeute 8,2 g Feststoff. Reinheit ca. 80% ($^1\text{H-NMR}$). Zur Reinigung wurde eine Probe von 0,66 g in 15 ml 15%iger Natronlauge gelöst, mit 10 ml Methylenchlorid gewaschen, mit conc. Salzsäure auf einen pH-Wert von 0-1 angesäuert, das Produkt abfiltriert und

im Vakuum getrocknet. Ausbeute 0,45 g (68%) weißer Festkörper vom Schmp. 198-200°C. Reinheit >95% (¹H-NMR). Umgerechnet auf den ganzen Ansatz entspricht dies einer isolierten Ausbeute von ca. 68%. ¹H-NMR (DMSO-d₆, ppm): δ = 2,53 (s); 3,25 (t); 4,48 (t); 7,43 (d); 7,87 (d); 13,4 (verbr.).

bb) 8,3 kg (342 mol) Magnesium wurden 1,5 h bei 60 °C im Vakuum (100 mbar) getrocknet. Es wurde 14 l Tetrahydrofuran zugefahren und bei 60 °C die Reaktion mit 500 ml 1,2-Dibromethan gestartet. Der Kesselinhalt fing an zu Sieden. Anschließend wurden 24,3 kg (310 mol) Isopropylchlorid in 128 l Tetrahydrofuran innerhalb 2 Stunden unter Siedekühlung zugefahren. Nach Zulaufende wurde der Ansatz 8 Stunden unter Rückfluß gekocht. Anschließend wurde unter Stickstoff auf 10 °C abgekühlt. Eine Lösung von 79,2 kg (258 mol) 3-(3-Brom-2-chlor-6-methylthiophenyl)-4,5-dihydroisoxazol gelöst in 215 l Tetrahydrofuran wurde unter Kühlung innerhalb von 2 Stunden bei 10-26°C zudosiert. Es wurde 35 Minuten bei 20-25 °C nachgerührt. Anschließend wurden 23 kg Kohlendioxid (523 mol) innerhalb von 3,5 Stunden bei -7 bis 0 °C eingegast und über Nacht bei Eigentemperatur weitergerührt. Das Reaktionsgemisch wurde zur Hydrolyse innerhalb von 30 Minuten bei 10-26 °C zu einer Lösung von 42 l 31%iger Salzsäure in 172 l Wasser zugefahren. Danach wurden 225 l Tetrahydrofuran bei Normaldruck bis zu einer Innentemperatur von 67 °C abdestilliert. Anschließend wurde auf 60 °C abgekühlt und 380 l Wasser zugefahren wobei das Produkt ausfiel. Restliches Tetrahydrofuran (160 l) wurde bei 500 mbar bis zu einer Innentemperatur von 78 °C abdestilliert. Das Reaktionsgemisch wurde auf 20 °C abgekühlt und abfiltriert. Das Produkt wurde mit 100 l Wasser gewaschen und anschließend bei 50 °C mit 3 bar Stickstoff getrocknet. Ausbeute: 61 kg (87%) blaßbrauner Feststoff. Reinheit: >96% (HPLC).

35

bbb) Versuch mit Magnesiumpulver und Isopropylmagnesiumchlorid
235 mg (9,79 mmol) Magnesiumpulver (270 mesh) wurden unter Stickstoff im ausgeheizten Glaskolben mit 0,6 ml (1,2 mmol) einer 2-molaren Lösung von Isopropylmagnesiumchlorid in Tetrahydrofuran sowie mit 0,6 ml Tetrahydrofuran versetzt. Dabei stieg die Temperatur auf 33°C. Nun wurden 1 ml Tetrahydrofuran und 1 ml einer Lösung von 2,5 g (8,16 mmol) 3-(3-Brom-2-chlor-6-methylthiophenyl)-4,5-dihydroisoxazol in 12 ml Tetrahydrofuran (Lösung A) zugegeben. Dabei stieg die Reaktionstemperatur kurz auf 37°C. Die Mischung wurde auf 39°C erwärmt und weitere 4 ml der Lösung A zugetropft. Nach 15 min Rühren war die Temperatur auf 31°C gefallen und es wurden die

restliche Lösung A und 3 ml Tetrahydrofuran hinzugefügt. Nach 15 min wurde auf 42°C erwärmt, bei dieser Temperatur 30 min gerührt, mit ca. 4 g Trockeneis versetzt, wobei die Temperatur auf -10°C fiel, 10 min nachgerührt und mit 10%iger Salzsäure auf einen pH-Wert von 0-1 angesäuert, wobei die Temperatur durch externe Kühlung unter 40°C gehalten wurde. Anschließend wurde 10 ml konzentrierte Kochsalzlösung zugegeben, mit Ethylacetat extrahiert, die vereinigten Extrakte mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Ausbeute 2,21 g Feststoff. Reinheit ca. 75-80% (¹H-NMR). Ausbeute (Auswaage x Reinheit) ca. 75-80%.

Stufe c:

Herstellung von 2-Chlor-3-(4,5-dihydroisoxazol-3-yl)-4-methylsulfonylbenzoesäure

c) Zu 167 kg 2-Chlor-3-(4,5-dihydroisoxazol-3-yl)-4-methylthiobenzoessäure (616 mol) und 5,0 kg Natriumwolframat-Hydrat (15 mol) in 260 l Eisessig wurden innerhalb von 5 Stunden bei 59 °C 200 l 30%igem Wasserstoffperoxid (1854 mol) zugefahren. Das Reaktionsgemisch erwärmte sich dabei auf 66 °C und wurde durch externe Kühlung bei dieser Tempereatur gehalten. Nach dem Ende der Zulaufzeit wurde 4 Stunden bei 60-65 °C nachgerührt. Anschließend wurden 113 l Wasser bei 65 °C zugefahren und langsam auf 10 °C abgekühlt (5 °C/h) und über Nacht bei 10-15 °C nachgerührt. Der Kesselinhalt wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen, mit Stickstoffüberdruck vorgetrocknet und im Trockenschrank bei 60 °C getrocknet (100 mbar). Ausbeute: 170 kg (90,9%) farbloser Feststoff vom Schmp. 145-146°C. Die Substanz ist nach ¹H-NMR rein und direkt für die Wirkstoffsynthese geeignet.

¹H-NMR (DMSO-d₆, ppm): δ = 1,92 (s, Essigsäure); 3,30 (s), 3,33 (t); 4,52 (t); 8,07 (m); 12,3 (br.).

35

Beispiel 7

Herstellung von 2-Chlor-3-(4,5-dihydroisoxazol-3-yl)-4-methylsulfonylbenzoesäure (Eintopfvariante: Stufe b und c)

40

Es wurde bei 20-25 °C innerhalb von 10 Minuten zu 50 ml einer 2.0 M Isopropylmagnesiumchloridlösung in Tetrahydrofuran eine Lösung von 27,6 g (0,09 mol) 3-(3-Brom-2-chlor-6-methylthiophenyl)-4,5-dihydroisoxazol in 75 ml Tetrahydrofuran zugetropft und 30 Minuten nachgerührt. Bei -5 bis 5 °C wurden innerhalb 30 Minuten 5 g (0,114 mol) Kohlendioxid eingegast. Anschließend wurden bei 20-26 °C innerhalb 80 Minuten 209,7 g einer 12%igen Natrium-

18

hypochloritlösung zugetropft und 3,5 Stunden nachgerührt. Nachdem innerhalb 10 Minuten ein Gemisch aus 12,5 ml konz. Salzsäure und 62,5 ml Wasser zugétropft worden war, entstanden zwei klare Phasen. Die wäßrige Phase wurde abgetrennt und mit 80 ml Tetrahydrofuran extrahiert. Die beiden organischen Phasen wurden vereinigt. Anschließend wurde bei Normaldruck bis zu einer Innentemperatur von 100 °C das restliche Tetrahydrofuran entfernt und durch Wasser ersetzt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Raumtemperatur abgekühlt wobei das Produkt ausfiel. Zum Schluß wurde mit Wasser gewaschen und getrocknet. Ausbeute: 24,2 g (86%) weißer Feststoff. Reinheit: >97% (HPLC).

15

20

25

30

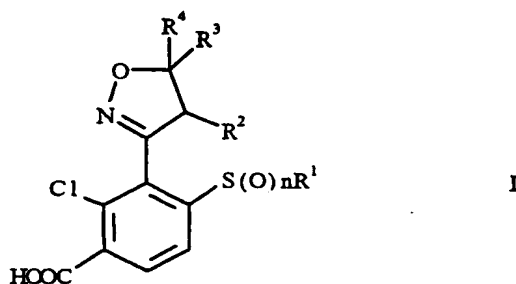
35

40

45

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von schwefelhaltigen
 5 2-Chlor-3-(4,5-dihydroisoxazol-3-yl)-benzoesäuren der allgemeinen Formel I



in der die Substituenten die folgende Bedeutung haben:

20 n 0, 1 oder 2;

R¹ C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Halogenalkyl;

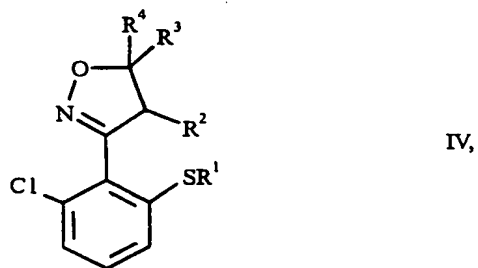
R², R³, R⁴ Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl

25 oder

R³ u. R⁴ bilden gemeinsam eine C₂-C₆-Alkandiyl-Kette, die ein- bis vierfach durch C₁-C₄-Alkyl substituiert sein kann,

30 dadurch gekennzeichnet, daß man

a) einen Thioether der Formel IV

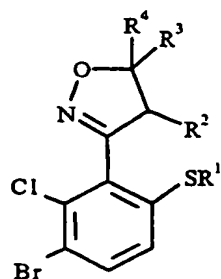


45 in der die Reste R¹ bis R⁴ die vorgenannte Bedeutung haben,

mit einem Bromierungsmittel zum Bromthioether der Formel V

5

10



V,

in der die Reste R¹ bis R⁴ die vorgenannte Bedeutung haben, bromiert und den Bromthioether V

15

- b) mit Magnesiumpulver und/oder einer Grignardverbindung der Formel VI

 $R^5Mg-Hal$

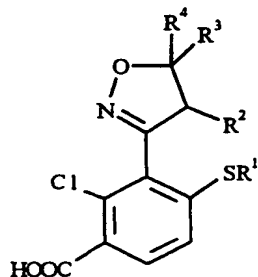
VI,

20

in der Hal für Cl, Br oder I und R⁵ für C₁-C₆-Alkyl stehen, in Gegenwart von Kohlendioxid zu Alkylthiobenzoesäuren der Formel Ia

25

30



Ia,

35

in der die Reste R¹ bis R⁴ die vorgenannte Bedeutung haben, umgesetzt und zur Herstellung von Verbindungen I mit n 1 oder 2

40

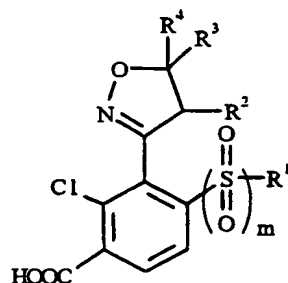
45

21

- c) mit einem Oxidationsmittel zu den entsprechenden Alkylsulfonyl- und Alkylsulfinylbenzoesäuren der Formel Ib

5

10



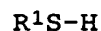
Ib,

15

in der die Reste R¹ bis R⁴ die vorgenannte Bedeutung haben und m 0 oder 1 sein kann, oxidiert.

2. Verfahren zur Herstellung der Thioether der Formel IV gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man 2,6-Dichlorbenzaldehyd mit einer Thiolverbindung der Formel III

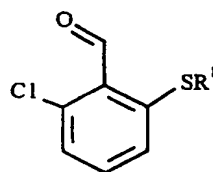
20



III,

in der R¹ die in Anspruch 1 gegebene Bedeutung hat, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base zum Thioether der Formel VIII

25

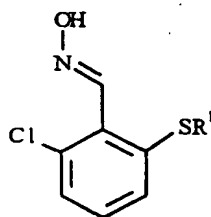


VIII

30

umsetzt und Thioether VIII dann mit Hydroxylamin ins Oxim IX

35

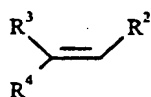


IX

40

überführt, das schließlich mit einem Alken der Formel X

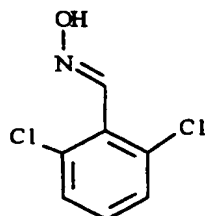
45



X,

in der R² bis R⁴ die in Anspruch 1 genannte Bedeutung besitzen, in Gegenwart eines geeigneten Oxidationsmittels zur Reaktion gebracht wird.

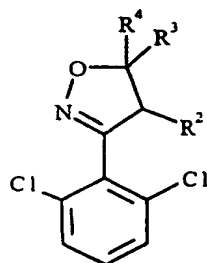
- 5 3. Verfahren zur Herstellung von Thioethern der Formel IV gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man das Oxim der Formel VII



VII,

mit einer Thiolverbindung der Formel III gemäß Anspruch 2 zum Oxim IX umgesetzt und Oxim IX schließlich mit einem Alken der Formel X gemäß Anspruch 2 in Gegenwart eines geeigneten Oxidationsmittels zur Reaktion bringt.

4. Verfahren zur Herstellung der Thioether der Formel IV gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man das Oxim der Formel VII gemäß Anspruch 3 mit einem Alken der Formel X gemäß Anspruch 2 in Gegenwart eines geeigneten Oxidationsmittels zu 3-(2,6-Dichlorphenyl)isoxazolin der Formel II



II

umsetzt und Verbindung II mit einer Thiolverbindung der Formel III gemäß Anspruch 2 in einem Lösungsmittel zur Reaktion bringt.

5. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man in Stufe a) mit elementarem Brom in konzentrierter Schwefelsäure bei Temperaturen im Bereich von -10 bis 80°C umsetzt.
6. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man in Stufe b) die Lösung eines Bromthioethers der Formel V in einem etherischen Lösungsmittel mit einer Suspension von 0 bis 2 Äquivalenten Magnesium und/oder 0,05 bis 1,2 Äquivalen-

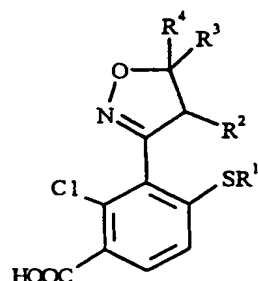
ten einer Grignardverbindung der Formel VI bei Temperaturen von 0 bis 50°C umgesetzt und die intermediär gebildete Aryl-grignardverbindung mit mindestens einem Äquivalent Kohlendioxid zur Reaktion bringt.

5

7. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß in Stufe c) Wasserstoffperoxid als Oxidationsmittel eingesetzt wird.

- 10 8. Alkylthiobenzoessäuren der allgemeinen Formel Ia

15



Ia,

20

in der die Substituenten die folgende Bedeutung haben:

R¹ C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Halogenalkyl;

25

R², R³, R⁴ Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl

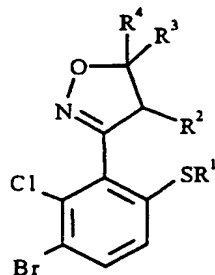
oder

30

R³ u. R⁴ bilden gemeinsam eine C₂-C₆-Alkandiyl-Kette, die ein- bis vierfach durch C₁-C₄ Alkyl substituiert sein kann.

9. Bromthioether der Formel V.

35



V,

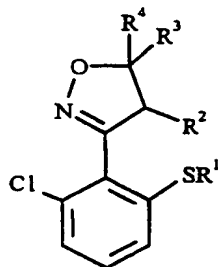
40

45

in der die Reste R¹ bis R⁴ die in Anspruch 1 genannte Bedeutung haben.

10. Thioether der Formel IV

5



IV,

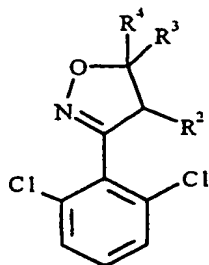
10

in der die Reste R¹ bis R⁴ die in Anspruch 1 genannte Bedeutung haben.

15

11. 3-(2,6-Dichlorphenyl)isoxazoline der Formel II

20



II,

25

in der die Reste R² bis R⁴ die in Anspruch 1 genannte Bedeutung haben.

30

35

40

45

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int'l Application No

PCT/EP 98/00066

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 C07D261/04 C07D261/20

According to International Patent Classification(IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 96 26200 A (BASF AG) 29 August 1996 cited in the application see page 104 - page 111 ---	1-11
A	WO 96 26206 A (BASF AG) 29 August 1996 see page 34 - page 39 ---	1-11
A	WO 95 14680 A (PFIZER INC) 1 June 1995 cited in the application -----	1-11



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

15 May 1998

Date of mailing of the international search report

26/05/1998

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Henry, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family members

International Application No

PCT/EP 98/00066

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9626200 A	29-08-1996	AU 4875396 A CA 2213124 A EP 0811005 A PL 321891 A	11-09-1996 29-08-1996 10-12-1997 22-12-1997
WO 9626206 A	29-08-1996	AU 4665596 A CA 2210693 A EP 0811007 A FI 973471 A LT 97145 A,B NO 973861 A PL 322277 A	11-09-1996 29-08-1996 10-12-1997 22-08-1997 26-01-1998 22-10-1997 19-01-1998
WO 9514680 A	01-06-1995	CA 2177375 A EP 0730587 A FI 945556 A JP 9500146 T US 5686434 A	01-06-1995 11-09-1996 27-05-1995 07-01-1997 11-11-1997

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 98/00066

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 6 C07D261/04 C07D261/20

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 96 26200 A (BASF AG) 29. August 1996 in der Anmeldung erwähnt siehe Seite 104 - Seite 111 ---	1-11
A	WO 96 26206 A (BASF AG) 29. August 1996 siehe Seite 34 - Seite 39 ---	1-11
A	WO 95 14680 A (PFIZER INC) 1. Juni 1995 in der Anmeldung erwähnt -----	1-11

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen:

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

15. Mai 1998

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

26/05/1998

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Henry, J

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 98/00066

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9626200 A	29-08-1996	AU 4875396 A	11-09-1996
		CA 2213124 A	29-08-1996
		EP 0811005 A	10-12-1997
		PL 321891 A	22-12-1997
WO 9626206 A	29-08-1996	AU 4665596 A	11-09-1996
		CA 2210693 A	29-08-1996
		EP 0811007 A	10-12-1997
		FI 973471 A	22-08-1997
		LT 97145 A,B	26-01-1998
		NO 973861 A	22-10-1997
WO 9514680 A	01-06-1995	PL 322277 A	19-01-1998
		CA 2177375 A	01-06-1995
		EP 0730587 A	11-09-1996
		FI 945556 A	27-05-1995
		JP 9500146 T	07-01-1997
		US 5686434 A	11-11-1997